

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-203957

(43)Date of publication of application : 04.08.1998

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00
C09K 3/00
// C07D303/20
C07D317/14

(21)Application number : 09-289842

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 22.10.1997

(72)Inventor : NISHISAKA TAKAHIRO
YAMAMOTO TOMOYUKI
NAKAJIMA ATSUSHI

(30)Priority

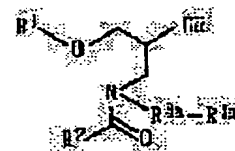
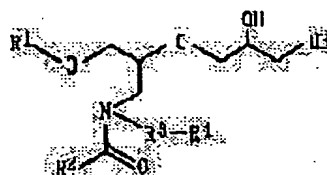
Priority number : 08307937 Priority date : 19.11.1996 Priority country : JP

(54) COSMETIC

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cosmetic having low skin irritation and good feeling to users, improved in transdermal absorption of humectant and excellent in skin roughening-preventing effect by using a combination of a humectant with an oil solution having a specific solubility parameter.

SOLUTION: This cosmetic is obtained by combinedly using (A) a humectant with (B) an oil solution having 15.7 and 21.0 solubility parameter δ . The component A includes a saccharide, a polyol, an amide compound or a ceramide, especially preferably the amide compound selected from amide derivatives of formula I (R1 and R2 are each a hydrocarbon; R3 is an alkylene or single bond; R4 is H, an alkoxy, etc.), formula II (R3a is an alkylene; R4a is an alkoxy) and formula III (R4b is H, an alkoxy, etc.). A mixture containing an oil solution (B-1) having 15.7 and 17.2 δ and an oil solution (B-2) having 17.5 and 21.0 δ at a (10/1) to (1/2) weight ratio of (B-1)/(B-2) is preferably used as the component B.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-203957

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月4日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
7/00		7/00	C
			D
			W
C 0 9 K 3/00		C 0 9 K 3/00	N
	審査請求 未請求 請求項の数 8	OL (全 24 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-289842

(22) 出願日 平成9年(1997)10月22日

(31) 優先権主張番号 特願平8-307937

(32) 優先日 平8(1996)11月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 西坂 崇宏

東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社
社研究所内

(72) 発明者 山本 知幸

東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社
社研究所内

(72) 発明者 中島 淳

東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会社
社研究所内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 化粧品

(57) 【要約】

【解決手段】 (A) 保湿剤、及び (B) 溶解度パラメータ- δ が $15.7 < \delta \leq 21.0$ の範囲にある油剤を含有する化粧品。

【効果】 皮膚刺激性が低く、使用感が良好で、しかも保湿効果が高く、肌荒れ改善効果に優れたものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の成分(A)及び(B)：

(A) 保湿剤、(B) 溶解度パラメーター δ が $15.7 < \delta \leq 21.0$ の範囲にある油剤を含有することを特徴とする化粧料。

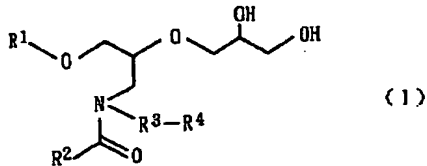
【請求項2】 成分(A)が、セラミド類である請求項1記載の化粧料。

【請求項3】 成分(A)が、融点 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ のアミド化合物である請求項1又は2記載の化粧料。

【請求項4】 成分(A)が、総炭素数30以上のN-置換アミド化合物である請求項1～3のいずれか1項記載の化粧料。

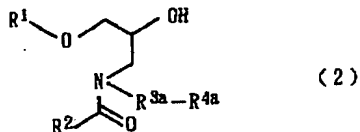
【請求項5】 成分(A)が、次の一般式(1)～(3)

【化1】



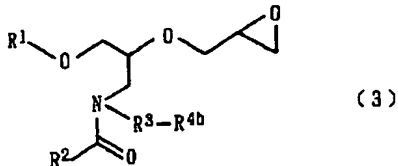
(式中、R1及びR2は同一又は異なって炭素数1～40のヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基を示し、R3は炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基又は単結合を示し、R4は水素原子、炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基を示す。ただし、R3が単結合のときはR4は水素原子である。)

【化2】



(式中、R1及びR2は前記と同じ意味を示し、R3aは炭素数3～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基を示し、R4aは炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基を示す。)

【化3】



(式中、R1、R2及びR3は前記と同じ意味を示し、R4bは水素原子、炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は2,3-エポキシプロピルオキシ基を示す。ただし、R3が単結合のときはR4bは水素原子である。) で表わされるアミド誘導体から選ばれるもので

ある請求項1～4のいずれか1項記載の化粧料。

【請求項6】 成分(B)が、溶解度パラメーター δ が $15.7 < \delta \leq 21.0$ の範囲にある油剤を2種以上組合わせたものである請求項1～5のいずれか1項記載の化粧料。【請求項7】 成分(B)が、溶解度パラメーター δ が $15.7 < \delta \leq 17.2$ の範囲にある油剤(B-1)と、 $17.5 \leq \delta \leq 21.0$ の範囲にある油剤(B-2)を組合わせたものである請求項1～6のいずれか1項記載の化粧料。

【請求項8】 成分(B)が、油剤(B-1)及び(B-2)を重量比(B-1)/(B-2)=10/1～1/2の範囲で含有する請求項7記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、保湿剤の経皮吸収性が向上し、肌荒れ改善効果に優れた化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】荒れ肌、乾燥肌、老化肌等の皮膚トラブルは、角質層の水分量が低下することが原因と考えられており、これらのトラブルを改善するためには、各種の保湿剤が有効であることが知られている。そこで、これらの保湿剤を化粧料等に配合して、角質層の水分保持機能を高め、肌荒れを改善又は予防することが図られている。しかし、皮膚の最外層である角質層は本来、体外からの異物の侵入を防御する障壁としての生理的機能を有するものであるため、単にかかる保湿剤を外用剤に配合するのみでは、十分な経皮吸収性が得られず、その成分本来の作用を示し得ない。

【0003】このため、近年、各種物質の経皮吸収性を改善する目的で、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等の経皮吸収促進剤が用いられている。しかし、これらの経皮吸収促進剤は、満足な経皮吸収促進効果を与えるものではなく、また、皮膚刺激性が強いため皮膚に紅斑を生じる場合があるなど、その効果、安全性、使用感の点で十分なものではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、皮膚刺激性が低く、使用感が良好で、しかも保湿効果が高く、肌荒れ改善効果に優れた化粧料を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、保湿剤と特定の溶解度パラメーターを有する油剤を組合わせて用いれば、皮膚刺激性が低く、使用感が良好で、しかも保湿剤の経皮吸収性が向上して、肌荒れ改善効果に優れた化粧料が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、次の成分(A)及び

(B) :

(A) 保湿剤、(B) 溶解度パラメーター δ が15.7
 $<\delta\leq 21.0$ の範囲にある油剤を含有することを特徴
 とする化粧料を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で用いられる成分(A)の
 保湿剤としては、通常の化粧料に用いられるものであれ
 ば特に制限されず、例えば糖類、ポリオール類、アミド
 化合物、セラミド類等が挙げられる。具体的には、糖
 類、ポリオール類としては、例えばグリコール、グリセ
 リン、グルコース、マルトース、マルチトール、ショ
 糖、フラクトース、キシリトール、ソルビトール、マル
 トトリオース、スレイトール、エリスリトール、デンプ
 ン分解糖還元アルコール、ソルビトール、エチレングリ
 コール、1,4-ブチレングリコール、ジグリセリン、
 トリグリセリン、テトラグリセリン、1,3-ブチレン
 グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリ
 コール、ポリエチレングリコール、1,3-プロパンジ
 オール等が挙げられる。

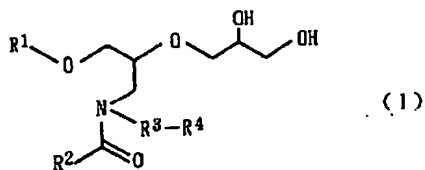
【0008】また、アミド化合物としては、融点が0~
 50℃、好ましくは10~40℃のものが挙げられる。
 この範囲外のものでは、組成物中に安定に配合するのが
 困難である。なお、本発明において、融点は、JIS-
 K7121-1987-9-9.1(2)に従って測定
 した補外融点開始温度で示した。

【0009】このようなアミド化合物としては、例えば
 イソステアリン酸アミド、イソパルミチン酸アミド、イ
 ソミリスチン酸アミド等の酸アミドや、次の一般式

(1)~(3)

【0010】

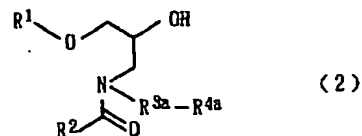
【化4】



【0011】(式中、R¹及びR²は同一又は異なって
 炭素数1~40のヒドロキシル化されていてもよい炭化
 水素基を示し、R³は炭素数1~6の直鎖若しくは分岐
 鎖のアルキレン基又は単結合を示し、R⁴は水素原子、
 炭素数1~12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又
 は2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基を示す。ただ
 し、R³が単結合のときはR⁴は水素原子である。)

【0012】

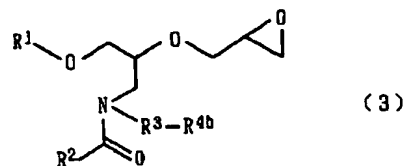
【化5】



【0013】(式中、R¹及びR²は前記と同じ意味を
 示し、R^{3a}は炭素数3~6の直鎖若しくは分岐鎖のアル
 キレン基を示し、R^{4a}は炭素数1~12の直鎖又は分岐
 鎖のアルコキシ基を示す。)

【0014】

【化6】



【0015】(式中、R¹、R²及びR³は前記と同じ
 意味を示し、R^{4b}は水素原子、炭素数1~12の直鎖若
 しくは分岐鎖のアルコキシ基又は2,3-エポキシプロ
 ピルオキシ基を示す。ただし、R³が単結合のときR^{4b}
 は水素原子である。)で表わされるアミド誘導体などが
 挙げられる。

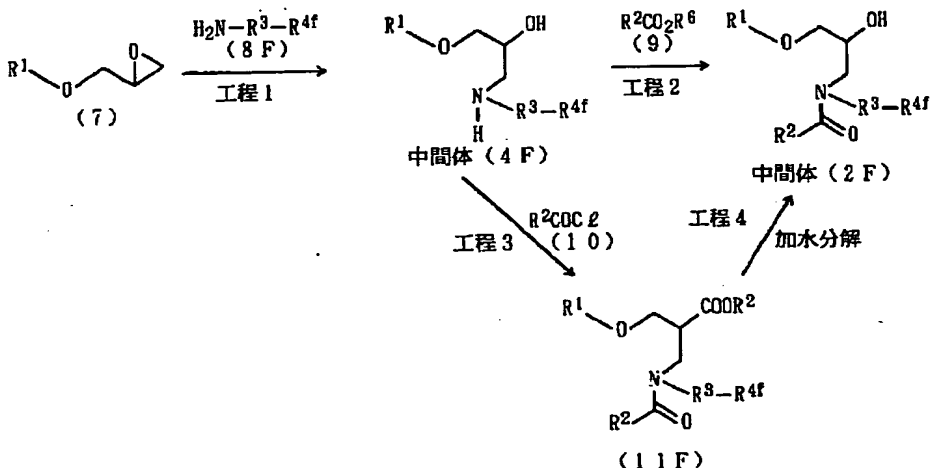
【0016】これらのうち、アミド誘導体(1)におい
 て、R¹及びR²は同一又は異なって炭素数1~40の
 直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和のヒドロキシル化され
 ていてもよい炭化水素基を示す。R¹及びR²として
 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 キシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデ
 シル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデ
 シル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノ
 ナデシル、ヘンエイコシル、ドコシル、ノナコシル、ト
 リアコンチル、イソステアリル、イソヘプタデシル、2
 -エチルヘキシル、1-エチルヘプチル、8-ヘプタデ
 シル、8-ヘプタデセニル、8,11-ヘプタデカジエ
 ニル、2-ヘプチルウンデシル、9-オクタデセニル、
 1-ヒドロキシノニル、1-ヒドロキシペンタデシル、
 2-ヒドロキシペンタデシル、15-ヒドロキシペンタ
 デシル、11-ヒドロキシヘプタデシル及び11-ヒド
 ロキシ-8-ヘプタデセニル等が挙げられる。

【0017】R¹としては炭素数8~26の直鎖又は分
 岐鎖のアルキル又はアルケニル基が好ましく、例えばオ
 クチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシ
 ル、オクタデシル、ドコシル、トリアコンチル、イソス
 テアリル、2-エチルヘキシル、2-ヘプチルウンデシ
 ル及び9-オクタデセニル等が挙げられる。R¹として
 特に好ましい炭化水素基は炭素数12~22の直鎖又は
 分岐鎖のアルキル基であり、例えばドデシル、テトラデ
 シル、ヘキサデシル、オクタデシル、ドコシル及びメチ
 ル分岐イソステアリル基等が挙げられる。

【0018】R²としては炭素数9～25の直鎖又は分岐鎖のアルキル又はアルケニル基が好ましく、例えばノニル、ウンデシル、トリデシル、ペンタデシル、ヘプタデシル、ヘンエイコシル、ノナコシル、イソヘプタデシル、1-エチルヘプチル、8-ヘプタデシル、8-ヘプタセニル、8, 11-ヘプタデカジエニル、1-ヒドロキシノニル、1-ヒドロキシペンタデシル、2-ヒドロキシペンタデシル、15-ヒドロキシペンタデシル、11-ヒドロキシヘプタデシル及び11-ヒドロキシー8-ヘプタセニル等が挙げられる。R²として特に好ましい炭化水素基は炭素数11～21の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、例えばウンデシル、トリデシル、ペンタデシル、ヘプタデシル、ヘンエイコシル及びメチル分岐イソヘプタデシル基等が挙げられる。

【0019】R³は炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキレン基又は単結合を示し、アルキレン基としては例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、1-メチルテトラメチレン、2-エチルトリメチレン等が挙げられる。R³としては炭素数1～6の直鎖のアルキレン基が好ましく、このうちメチレン、エチレン及びトリメチレンが特に好ましい。

【0020】R⁴は水素原子、炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ基を示し、アルコキシ基としては例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、1-メチルエトキシ及び2-エチルヘキシルオキシ等が挙げられる。R⁴としては水素原子、炭素数1～8のアルコキシ基及び2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ基が好ましく、このうち水素原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、



ブトキシ、1-メチルエトキシ、2-エチルヘキシルオキシ及び2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ基が特に好ましい。

【0021】アミド誘導体(1)としては、特に一般式中のR¹、R²、R³及びR⁴がそれぞれ上述の特に好ましい範囲の基である場合を組合わせた化合物が好ましい。

【0022】また、アミド誘導体(2)において、R¹及びR²は上記と同様の意味を示し、同様の基が好ましい。また、R^{3a}としてはアミド誘導体(1)のR³において例示したアルキレン基からメチレン及びエチレンを除いた基が挙げられる。R^{3a}としては炭素数3～6の直鎖のアルキレン基が好ましく、このうちトリメチレンが特に好ましい。R^{4a}のアルコキシ基としては、アミド誘導体(1)のR⁴と同様の基が挙げられ、同様の基が好ましい。

【0023】また、アミド誘導体(3)において、R¹、R²及びR³は上記と同様の意味を示し、R^{4b}は水素原子、炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は2, 3-エポキシプロピルオキシ基を示す。R¹、R²及びR³として具体的には、アミド誘導体(1)と同様の基が挙げられ、同様の基が好ましい。R^{4b}の炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基としては、アミド誘導体(1)のR⁴と同様の基が挙げられ、水素原子、R⁴と同様のアルコキシ基及び2, 3-エポキシプロピルオキシ基が好ましい。

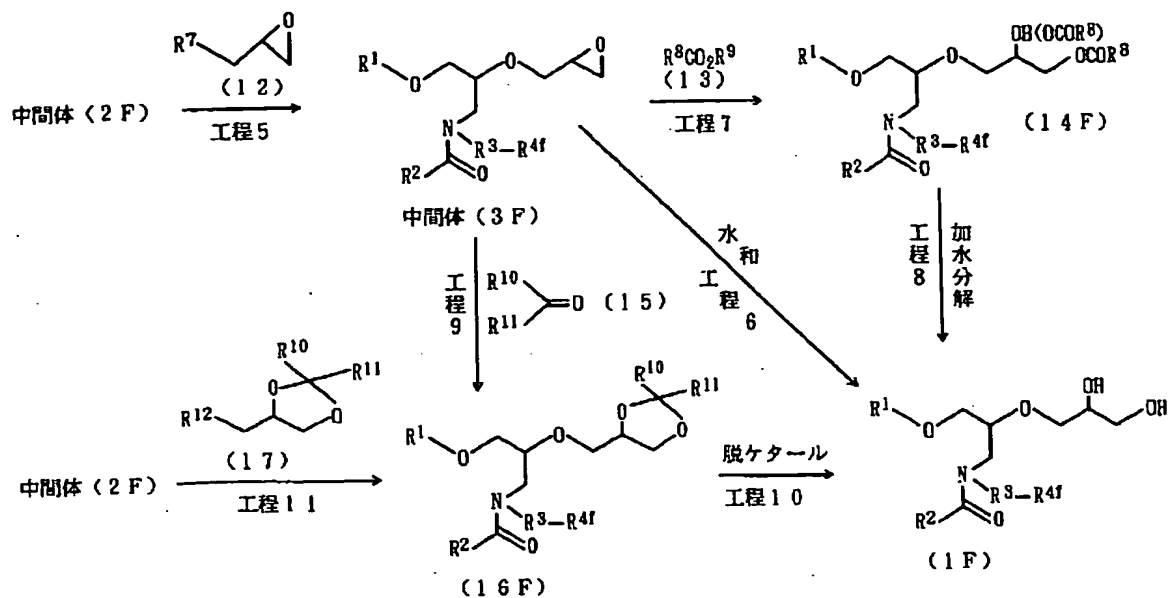
【0024】これらのアミド誘導体(1)～(3)のうち、特に、一般式(1)で表わされるものが好ましい。

【0025】アミド誘導体(1)は、例えば次の製造法1又は製造法2によって得ることができる。

【0026】
【化7】

【0027】

【化8】

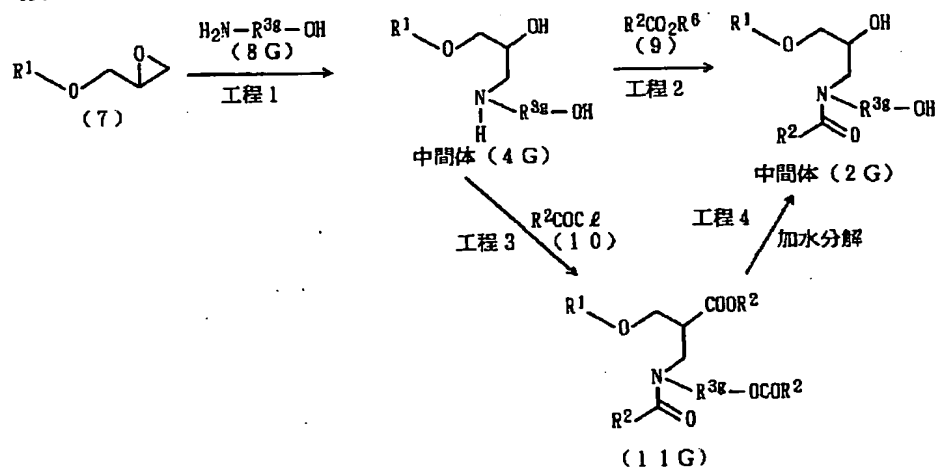


【0028】(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同様の意味を示し、 R^{4f} は水素原子又は炭素数 1~12 の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基を示す。ただし、 R^3 が単結合のときは R^{4f} は水素原子である。 R^6 、 R^8 、 R^{10} 及び R^{11} は炭素数 1~8 の直鎖又は分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基を示すが、好ましくは炭素数 1~5 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基で、特に好ましくはメチル基である。 R^9 は水素原子、アルカリ金属原子
〔製造法 2〕

又は $COOR^8$ 基を示し、 R^7 及び R^{12} はハロゲン原子、メシレート基、トシレート基等の脱離基を示す。 R^7 としては、入手の容易さ等の点から塩素原子及び臭素原子、特に塩素原子が好ましく、 R^{12} としては、入手の容易さ等の点からメシレート基及びトシレート基が好ましい。)

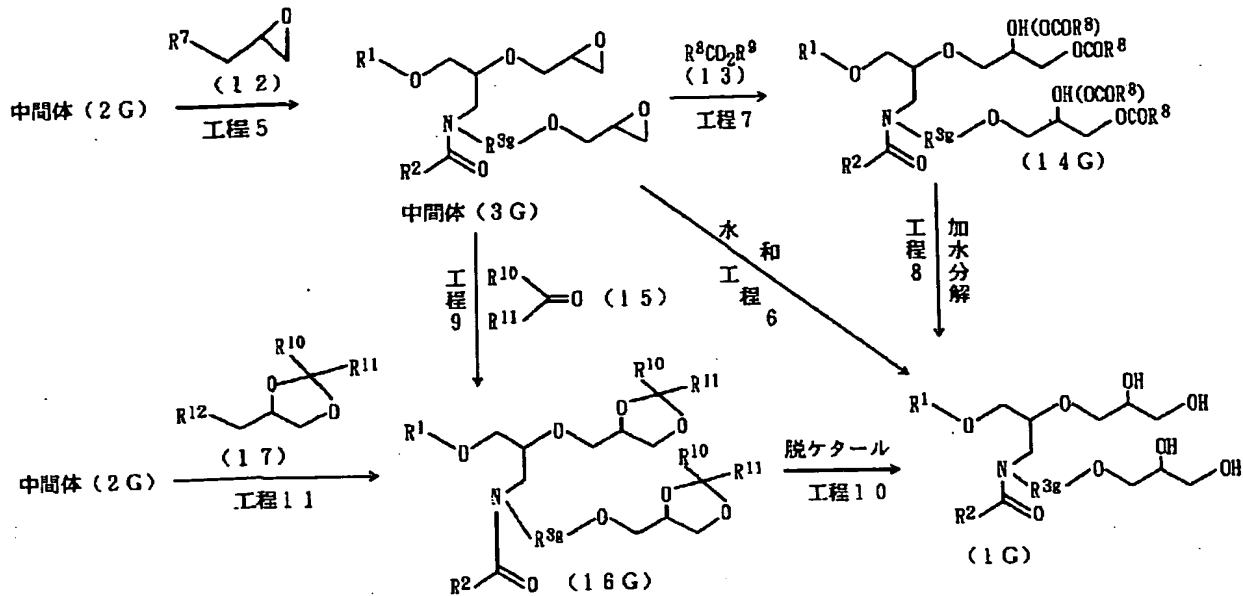
【0029】

【化 9】



【0030】

【化 10】



【0031】(式中、R¹、R²、R⁶～R¹²は上記と同様の意味を示し、R^{3g}は炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す。)

【0032】製造法1及び製造法2の各工程の反応条件は次のとおりである。

【0033】工程1) グリシジルエーテル(7)とアミン(8F)又は(8G)を、無溶媒で、あるいは水又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、あるいはこれらの任意の混合溶媒中等において、室温～150℃で反応させることにより、アミノアルコール誘導体(4F)又は(4G)を製造することができる。

【0034】工程2) アミノアルコール誘導体(4F)又は(4G)に、脂肪酸エステル(9)好ましくは脂肪酸メチルエステル、脂肪酸エチルエステル等の脂肪酸低級アルキルエステルを、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等の塩基性触媒の存在下、常圧～0.01mmHgの減圧下に室温～150℃で反応させることにより、アミド誘導体(2F)又は(2G)を製造することができる。この際、塩基性触媒の使用量はアミノアルコール誘導体(4F)又は(4G)に対して0.01～0.2当量が好ましく、また反応により生じるアルコールを系外に除去しながら行くと、反応が速く進行するので好ましい。

【0035】工程3) アミド誘導体(2F)又は(2

G)はまた、アミノアルコール誘導体(4F)又は(4G)に脂肪酸クロライド(10)を、無溶媒であるいはクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、あるいはこれらの任意の混合溶媒中等において、ピリジン、トリエチルアミン等の第三級アミン等の塩基の存在下又は無存在下、室温～100℃で反応させてアミド-エステル誘導体(11F)又は(11G)に変換後、

【0036】工程4) そのエステル基を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等の塩基性条件下等で、選択的に加水分解することによっても製造することができる。

【0037】工程5) アミド誘導体(2F)又は(2G)に1～20当量のエポキシド(12)、好ましくはエピクロロヒドリンを、無溶媒であるいは水又はテトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、あるいはこれらの任意の混合溶媒中等において、1～10当量の水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩の存在下、室温～150℃で反応させることによりアミド誘導体(3F)又は(3G)を製造することができる。この際、テトラブチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムクロ

ライド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロライド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロマイド、ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、ピストラオキシエチレンステアリルメチルアンモニウムクロライド等の第四級アンモニウム塩やラウリルジメチルカルボキシアニオンモニウムベタイン等のベタイン等の相間移動触媒の存在下で反応を行うことが収率の面等で好ましい。

【0038】工程6) アミド誘導体(3F)又は(3G)を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩等の塩基性条件下又は硫酸、塩酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素、四塩化スズ等のルイス酸、酢酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸等のカルボン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の酸性条件下、あるいは塩基-酸混合条件下で、室温〜300℃で水和することにより、アミド誘導体(1F)又は(1G)を製造することができる。

【0039】工程7) アミド誘導体(1F)又は(1G)はまた、アミド誘導体(3F)又は(3G)にカルボン酸誘導体(13)、好ましくは酢酸等の低級脂肪酸、酢酸ナトリウム等の低級脂肪酸アルカリ金属塩、無水酢酸等の低級脂肪酸無水物を単独あるいは組合わせて、トリエチルアミン等の第三級アミン等の塩基性触媒の存在下又は無存在下で、反応させて、エステル-アミド誘導体(14F)又は(14G)に変換後、

【0040】工程8) そのエステル基を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等の塩基性条件下等で、選択的に加水分解することによっても製造することができる。

【0041】工程9) アミド誘導体(1F)又は(1G)はまた、アミド誘導体(3F)又は(3G)にカル

ボニル化合物(15)、好ましくはアセトン、メチルエチルケトン等の低級脂肪族ケトン、硫酸、塩酸、リン酸等の鉱酸、酢酸等のカルボン酸、三フッ化ホウ素、四塩化スズ等のルイス酸等の酸触媒の存在下に反応させて、1,3-ジオキサラン-アミド誘導体(16F)又は(16G)に変換後、

【0042】工程10) 硫酸、塩酸、リン酸等の鉱酸、酢酸等のカルボン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の酸性条件下等で脱ケタール化することによっても製造することができる。

【0043】工程11) 1,3-ジオキサラン-アミド誘導体(16F)又は(16G)はまた、アミド誘導体(2F)又は(2G)にグリセロール誘導体(17)を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等の塩基の存在下で、無溶媒あるいはN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、あるいはこれらの任意の混合溶媒中等において、反応させることによっても製造することができる。

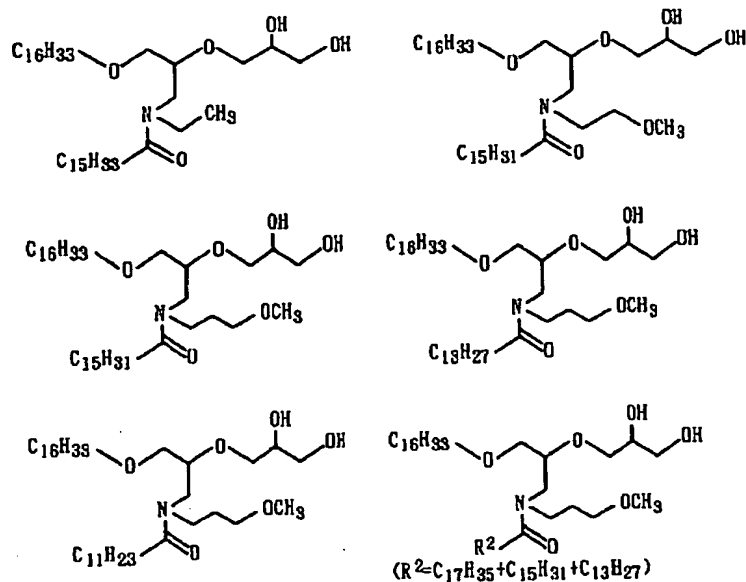
【0044】このようにして得られるアミド誘導体

(1)は、公知の方法により精製することができる。本発明においては、アミド誘導体(1)を純度100%に精製した精製物でも、特に精製を行わずに中間体や反応副生成物を含んだ純度70〜100%の混合物でも、効果、性能に優れ、かつ安全性にも問題がなく使用することができる。また、アミド誘導体(1)には水和物に代表される溶媒和物も含まれる。

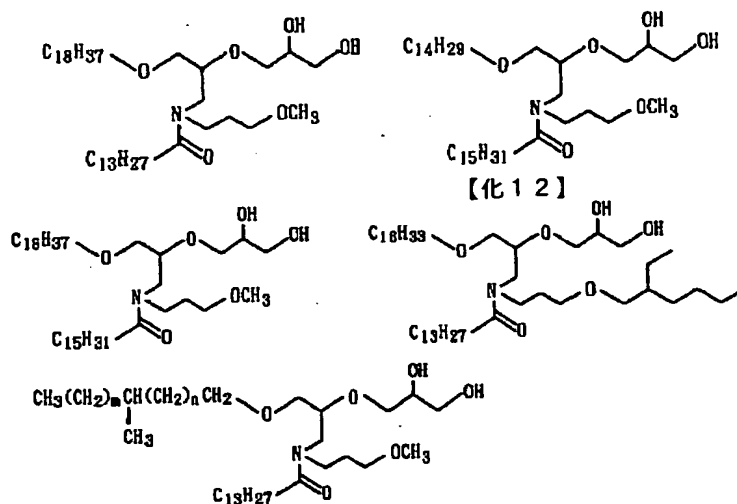
【0045】製造法1によって得られるアミド誘導体(1)としては、例えば次のものが挙げられる。

【0046】

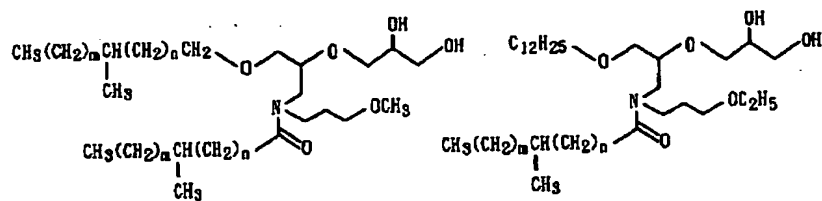
【化11】



【0047】

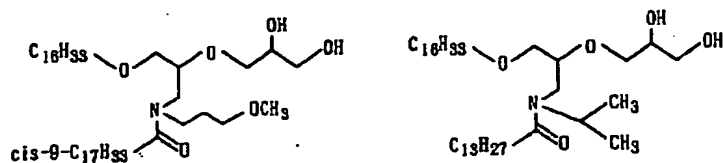


(m及びnは、m+n=10~16、m=4~10、n=4~10で、m=7、n=7を頂点とする分布を有する数を示す。)



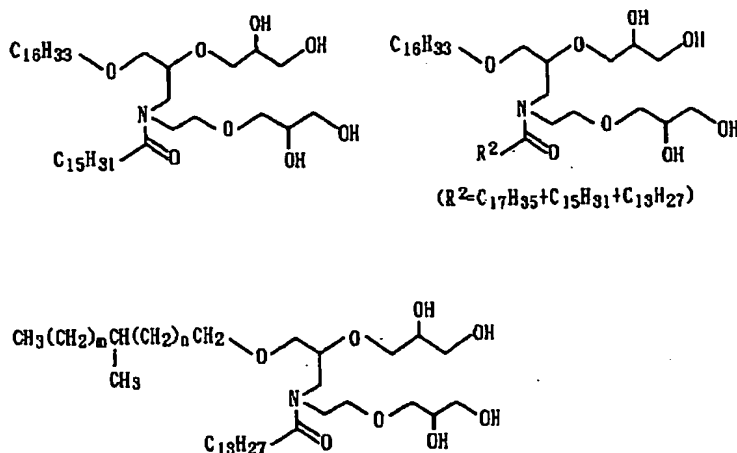
(m及びnは上記と同じ意味を示す。)

(m及びnは上記と同じ意味を示す。)



【0048】製造法2によって得られるアミド誘導体(1)としては、例えば次のものが挙げられる。

【0049】
【化13】



(m及びnは、m+n=10~16、m=4~10、n=4~10で、m=7、n=7を頂点とする分布を有する数を示す。)

【0050】また、アミド化合物としては、特に総炭素数30以上のN-置換アミド化合物が好ましい。また、アミド化合物は、結水を1重量%以上、特に5重量%以上保持できるものがより好ましい。ここで結水の含有率は、まず、室温で試料に水を添加し、均一相を維持できる最大添加量を測定して結水量とし、次に試料の総重量に対する結水の総重量を百分率で示した値とし、次式に従って求めることができる。

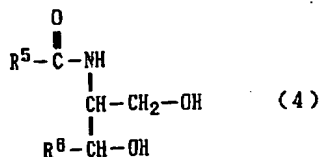
【0051】

$$\frac{\text{水の総重量 (g)}}{\text{試料の総重量 (g)}} \times 100 = \text{結水の含有率 (重量\%)}$$

【0052】また、成分(A)の保湿剤のうち、セラミド類としては、次の一般式(4)で表される公知化合物のほか、一般式(5)で表されるセラミド類似構造物質が挙げられる。

【0053】

【化14】



【0054】〔式中、R⁵及びR⁶は同一又は異なって炭素数8~26の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示す〕

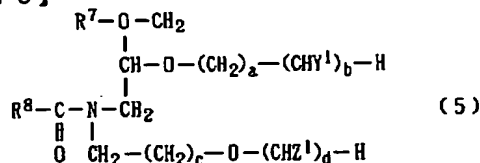
【0055】一般式(4)式中、R⁵及びR⁶で表される炭化水素基は、炭素数8~26の直鎖又は分岐鎖のもので、飽和でも不飽和のものでもよく、具体例としては、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコデシル、ヘネイコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ノネニル、

デセニル、ドデセニル、ウンデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘネイコセニル、ドコセニル、トリコセニル、テトラコセニル、ペンタコセニル、ヘキサコセニル、ノナジエニル、デカジエニル、ドデカジエニル、ウンデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ノナデカジエニル、エイコサジエニル、ヘネイコサジエニル、ドコサジエニル、トリコサジエニル、テトラコサジエニル、ペンタコサジエニル、ヘキサコサジエニル、2-ヘキシルデシル、2-オクチルウンデシル、2-デシルテトラデシル、イソステアリル基等が挙げられる。これらの炭化水素基は、1個以上の水酸基が置換していてもよい。

【0056】R⁵としては炭素数15~23の直鎖アルキル基が、特にペンタデシル、ヘプタデシル及びトリコシル基が好ましく、R⁶としては炭素数15~23の直鎖の飽和又は不飽和のアルキル又はアルケニル基が、特にペンタデシル、ヘプタデシル及びペンタデセニル基が好ましい。一般式(4)で表されるセラミドのうち、特に好ましい化合物は一般式(4)中のR⁵及びR⁶がそれぞれ上述の特に好ましい範囲の基である場合を組合せた化合物である。

【0057】

【化15】



【0058】〔式中、R⁷は炭素数10~26の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示し、R⁸は炭素数9~25の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭

化水素基を示し、Y¹ 及びZ¹ は水素原子又は水酸基を示し、aは0又は1の数を示し、cは0～4の整数を示し、b及びdは0～3の整数を示す]

【0059】これらのセラミド類似構造物質は公知の方法〔例えば、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Po. J. Chem.) 52, 1059 (1978); 同52, 1283 (1978); 特開昭54-117421号公報、同54-144308号公報、同54-147937号公報、同62-228048号公報、同63-216852号公報〕に準じて製造することができる。

【0060】一般式(5)中、R⁷ で示される炭素数10～26の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基としては、前記のR⁵ 及びR⁶ 中の炭素数10～26のものが挙げられ、R⁸ で示される9～25の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基としては、前記のR⁵ 及びR⁶ 中の炭素数10～26のものが挙げられる。R⁷ としては炭素数12～18の直鎖の飽和アルキル基が、特にテトラデシル、ヘキサデシル及びオクタデシル基が好ましく、R⁸ としては炭素数9～18の直鎖の飽和アルキル基が、特にノニル、ペンタデシル及びヘプタデシル基が好ましい。一般式(5)で表されるセラミド類似構造物質のうち、特に好ましい化合物は一般式(5)の中でR⁷ 及びR⁸ がそれぞれ上述の特に好ましい範囲の基である場合を組合わせた化合物である。

【0061】成分(A)の保湿剤は、1種又は2種以上を組合せて用いることができ、全組成中に0.0001～15重量%配合するのが好ましく、特に0.0001～10重量%、更に0.0001～5重量%配合すると、使用感の点でより好ましい。

【0062】本発明で用いられる成分(B)の油剤は、溶解度パラメーター δ が15.7< δ ≤21.0の範囲のものである。ここで、溶解度パラメーターとは、物質間の相溶性の尺度をいい、次式(i)を用いてHansenの3次元溶解度パラメーターを計算することにより求めたものである。また、式中、右辺の各項は、Van Krevelenのモル引力定数に基づく計算式(ii)～(iv)により求めることができる。

【0063】

$$[\text{数2}] \delta = (\delta d^2 + \delta p^2 + \delta h^2)^{1/2} \quad (i)$$

【0064】 δd ; Londonの分散力(ファンデルワールス力)による項(分散項)

δp ; 分子の極性による項(極性項)

δh ; 水素結合による項(水素結合項)

【0065】

【数3】

$$\delta d = \Sigma F_{di} / \Sigma V_i \quad (ii)$$

$$\delta p = (\Sigma F_{pi}^2)^{1/2} / \Sigma V_i \quad (iii)$$

$$\delta h = (\Sigma F_{hi} / \Sigma V_i)^{1/2} \quad (iv)$$

【0066】 F_{di} 、 F_{pi} 、 F_{hi} ; モル引力定数

V_i ; モル体積

【0067】なお、 δd 、 δp 、 δh は上述のように原子団のモル引力定数(F_{di} 、 F_{pi} 、 F_{hi})に基づいて上記式(ii)～(iv)を用いて計算できるが、本明細書においては、モル引力定数に関しては、Van Krevelenらより定められた値を用い、モル体積(V_i)は、Fedorにより定められた原子団の体積値を用いた。

【0068】このような溶解度パラメーター δ が15.7< δ ≤21.0の範囲にある油剤の具体例としては、アラキドン酸エチル、リノレン酸エチル、イソノナン酸イソノニル、イソパルミチン酸オクチル、リノール酸イソプロピル、イソベラルゴン酸オクチル、リノール酸オレイル、イソノナン酸イソトリデシル、リノール酸エチル、イソステアリン酸イソプロピル、オクタン酸イソセチル、エイコサン酸オレイル、オクタン酸イソステアリル、ピバリン酸イソデシル、イソノナン酸イソデシル、エイコサン酸エルシル、オレイン酸オクチルドデシル、ピバリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソセチル、エイコサン酸イソステアリル、エイコサン酸オクチルドデシル、オレイン酸イソプロピル、ジメチルオクタン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ミリスチン酸オレイル、エイコサン酸ステアリル、オレイン酸エチル、オレイン酸デシル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸オクチル、ミリスチン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ラウリン酸イソステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、イソステアリン酸ミリスチル、イソステアリン酸ラウリル、オレイン酸ステアリル、オレイン酸セチル、ステアリン酸イソブチル、パルミチン酸イソブチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチル、ラウリン酸イソデシル、イソステアリン酸ブチル、ベラルゴン酸オクチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸イソアミル、ラウリン酸イソヘキシル、ネオペンタン酸ミリスチル、ベラルゴン酸イソブチル、パルミチン酸ラウリル、ミリスチン酸デシル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸エチル、ミリスチン酸ブチル、ラウリン酸エチル、ミリスチン酸メチル、ラウリン酸メチル、ジノナン酸プロピレングリコール、セバシン酸ジイソプロピル、トリオクタン酸グリセリル、トリカプリン酸グリセリル、アジピン酸ジイソブチル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、アジピン酸ジヘキシル、トリアセチルリシノール酸グリセリル、アジピン酸ジイソプロピル、トリカプリン酸グリセリル、トリイソステアリン酸ジグリセリル、セバシン酸ジエチル、モノミリスチン酸モノイソステアリン酸ジグリセリル、アジピン酸ブチル、アジピン酸ジブチル、リンゴ酸ジイソステア

リル、オキシステアリン酸オクチル、メトキシケイ皮酸オクチル、乳酸オクチルドデシル、乳酸イソステアリン、乳酸オレイル、リシノレイン酸メチル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル、乳酸ミリスチル、dl- α -トコフェロール、ニコチン酸dl- α -トコフェロール、乳酸ラウリル、モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル等が挙げられ、これらのうち総炭素数10～90、特に総炭素数20～80のものが好ましい。

【0069】これらのうち、特にイソノナン酸イソトリデシル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル等が好ましい。

【0070】成分(B)の油剤は、1種又は2種以上を組合せて用いることができるが、特に2種以上を組合せて用いるのが好ましい。更に(B-1)溶解度パラメーター δ が15.7< δ ≤17.2の範囲内にある油剤から選ばれる1種又は2種以上と、(B-2)溶解度パラメーター δ が17.5≤ δ ≤21.0の範囲内にある油剤から選ばれる1種又は2種以上とを組合せて用いるのが好ましい。

【0071】ここで、成分(B-1)として用いられる溶解度パラメーター δ が15.7< δ ≤17.2の範囲内にある油剤の具体例としては、アラキドン酸エチル、リノレン酸エチル、イソノナン酸イソノニル、イソパルミチン酸オクチル、リノール酸イソプロピル、イソペラルゴン酸オクチル、リノール酸オレイル、イソノナン酸イソトリデシル、リノール酸エチル、イソステアリン酸イソプロピル、オクタン酸イソセチル、エイコサン酸オレイル、オクタン酸イソステアリル、ヒバリン酸イソデシル、イソノナン酸イソデシル、エイコサン酸エルシル、オレイン酸オクチルドデシル、ヒバリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソセチル、エイコサン酸イソステアリル、エイコサン酸オクチルドデシル、オレイン酸イソプロピル、ジメチルオクタン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ミリスチン酸オレイル、エイコサン酸ステアリル、オレイン酸エチル、オレイン酸デシル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸オクチル、ミリスチン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ラウリン酸イソステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、イソステアリン酸ミリスチル、イソステアリン酸ラウリル、オレイン酸ステアリル、オレイン酸セチル、ステアリン酸イソブチル、パルミチン酸イソブチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチル、ラウリン酸イソデシル、イソステアリン酸ブチル、ペラルゴン酸オクチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸イソアミル、ラウリン酸イソヘキシル、ネオベ

ンタン酸ミリスチル、ペラルゴン酸イソブチル、パルミチン酸ラウリル、ミリスチン酸デシル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸エチル、ミリスチン酸ブチル、ラウリン酸エチル、ミリスチン酸メチル、ラウリン酸メチル等が挙げられる。これらのうちイソノナン酸イソトリデシルが特に好ましい。

【0072】また、成分(B-2)として用いられる溶解度パラメーター δ が17.5≤ δ ≤21.0の範囲内にある油剤としては、ジノナン酸プロピレングリコール、セバシン酸ジイソプロピル、トリオクタン酸グリセリル、トリカプリン酸グリセリル、アジピン酸ジイソブチル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、アジピン酸ジヘキシル、トリアセチルリシノール酸グリセリル、アジピン酸ジイソプロピル、トリカプリン酸グリセリル、トリイソステアリン酸ジグリセリル、セバシン酸ジエチル、モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル、アジピン酸ジブチル等が挙げられる。これらのうち、モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリルが特に好ましい。

【0073】成分(B)として成分(B-1)及び成分(B-2)を組合せて用いる場合、成分(B-1)としてイソノナン酸イソトリデシルを用い、成分(B-2)としてモノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリルを用いるのが好ましい。なお、この場合、更に成分(B)として用いられる他の油剤を併用してもよい。

【0074】本発明において成分(B)の配合量は特に制限されないが、成分(A)の経皮吸収促進効果及び使用感の点から成分(B)として用いられる油剤の合計量が、全組成中に0.001～40重量%、特に0.01～30重量%配合するのが好ましい。また、成分(B)として、成分(B-1)及び成分(B-2)の混合物を用いる場合、成分(B)における成分(B-1)と成分(B-2)の重量比は、(B-1)/(B-2)=10/1～1/2、特に10/1～2/1の範囲内となるのが好ましい。

【0075】本発明の化粧料には、上記成分の他、通常の医薬品、医薬部外品、化粧料等に用いられる成分、例えば前記以外の油分、有機酸類、アルカリ類、界面活性剤、紫外線吸収剤、粉体、顔料、染料、防腐・防かび剤、酸化防止剤、キレート剤、増粘剤、香料、水等を、本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0076】具体的には、油分としては、例えば流動パラフィン、高級脂肪酸、高級アルコール等が挙げられ；有機酸類としては、例えばクエン酸、乳酸等が挙げられ；アルカリ類としては、例えば苛性ソーダ、トリエタノールアミン等が挙げられる。

【0077】また、界面活性剤のうち、非イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレ

ンヒマシ油又は硬化ヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンテトラオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルトリイソステアレート等のポリオキシエチレングリコールの脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテルなどのポリオキシエチレン付加型界面活性剤のほか、ポリグリセリンアルキルエーテル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0078】陰イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸トリエタノールアミン等のポリオキシエチレンアルキル硫酸塩系界面活性剤；ラウロイルサルコシナトリウム、ラウロイルメチルアラニンナトリウム等のN-アシルアミノ酸塩系界面活性剤；ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム、ジポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸、トリポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸、ジポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム、ジポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム等のポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩系界面活性剤、アルキル硫酸塩系界面活性剤、アルキルリン酸塩系界面活性剤、脂肪酸塩系界面活性剤などが挙げられる。両性界面活性剤としては、例えばアルキルベタイン、アルキルアミドベタイン等が挙げられる。陽イオン界面活性剤としては、例えばジ長鎖アルキル四級アンモニウム塩、モノ長鎖アルキル四級アンモニウム塩、ジ長鎖アルキルポリオキシエチレン四級アンモニウム塩、ビス（ヒドロキシアルキル）四級アンモニウム塩、アミド／エステル結合を有する四級アンモニウム塩等が挙げられる。

【0079】紫外線吸収剤としては、例えばベンゾフェノン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、ジメトキシケイ皮酸エチルヘキサノ酸グリセリル、2-エチルヘキシル-4-メトキシケイ皮酸、p-アミノ安息香酸エステル、サリチル酸フェニル等が挙げられる。

【0080】本発明の化粧料は、通常の方法に従って製造することができ、例えば液状、油中水型又は水中油型乳化状、ジェル状、ペースト状、固形状などのいずれの形態にもすることができる。特に、化粧水、乳液、クリーム、美容液等の皮膚化粧料として好適である。

【0081】

【発明の効果】本発明の化粧料は、皮膚に対し低刺激性で、使用感が良好であり、しかもその有効成分であるアミド化合物の経皮吸収性が向上し、低用量で優れた肌荒れ改善効果を示す。

【0082】

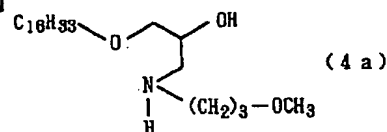
【実施例】次に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、製造例1～10においては、アミド誘導体(1)を前記製造法1に従って製造した。

【0083】製造例1

攪拌装置、滴下ロート、窒素導入管及び蒸留装置を備えた2リットル5口フラスコに、3-メトキシプロピルアミン743.2g(8.34mol)及びエタノール150mlを仕込み、窒素雰囲気下で80℃に加熱攪拌しつつ、これにヘキサデシルグリシジルエーテル165.9g(0.56mol)を3時間かけて滴下した。滴下終了後、更に80℃で12時間攪拌した後、エタノール及び過剰の3-メトキシプロピルアミンを減圧下に加熱留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、アミノアルコール誘導体(4a)196.5g(収率91%対ヘキサデシルグリシジルエーテル)を得た(工程1)。

【0084】

【化16】



【0085】得られたアミノアルコール誘導体(4a)の物性は次のとおりである。

【0086】白色固体

融点；53℃

IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 3340, 2930, 2855, 1470, 1310, 1120, 1065, 955, 900, 720.

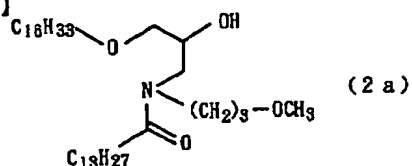
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.25~1.45 (m, 26H), 1.45~1.85 (m, 6H), 2.57~2.76 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.38~3.48 (m, 6H), 3.77~3.89 (m, 1H).

【0087】攪拌装置、滴下ロート、窒素導入管及び蒸留装置を備えた1リットル5口フラスコに、溶融した上記(工程1)で得た化合物(4a)61.3g(158.1mmol)及びナトリウムメトキシド28%メタノール溶液1.53g(7.91mmol)を仕込み、窒素雰囲気下60℃で30分間攪拌した。次に、同条件下でこれにテトラデカン酸メチル38.3g(158.1mmol)を1時間かけて滴下した。滴下終了後、更に減圧下(8

0~10 Torr) 60°Cで5時間攪拌し、反応を完結させた。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、アミド誘導体(2a) 88.7g (収率94%)を得た(工程2)。

【0088】

【化17】



【0089】得られたアミド誘導体(2a)の物性は次のとおりである。

【0090】白色固体

融点; 48°C

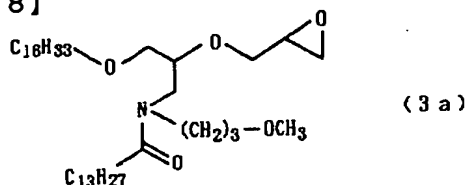
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3440, 2930, 2860, 1650, 1625, 1470, 1225, 1210, 1110, 950, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.95 (m, 53H), 2.36 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 3.29~3.55 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.85~3.95 (m, 1H).

【0091】攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えた1リットル5口フラスコに、上記(工程2)で得た化合物(2a) 94.5g (158.0mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド1.53g (4.74mmol)、エピクロロヒドリン32.2g (347.6mmol)、水酸化ナトリウム12.6g (315.0mmol)及びトルエン66mlを仕込み、窒素雰囲気下45°Cで10時間攪拌した。得られた反応混合物を70°Cにて水で3回洗浄後、トルエン及び過剰のエピクロロヒドリンを減圧下に加熱留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、アミド誘導体(3a) 94.9g (収率92%)を得た(工程5)。

【0092】

【化18】



【0093】得られたアミド誘導体(3a)の物性は次のとおりである。

【0094】白色固体

融点; 38~39°C

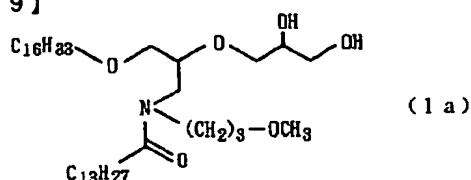
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 2930, 2855, 1650, 1470, 1425, 1380, 1210, 1120, 905, 840, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H), 1.10~1.45 (m, 46H), 1.45~1.90 (m, 6H), 2.25~2.48 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.02~3.20 (m, 1H), 3.20~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0095】攪拌装置を備えた100ミリリットルオートクレーブに、上記(工程5)で得た化合物(3a) 71.3g (109.0mmol)、水11.78g (654.1mmol)、水酸化ナトリウム0.087g (2.18mmol)及びテトラデカン酸0.87g (4.36mmol)を仕込み、密閉系にて160°Cで6時間攪拌した。反応混合物を冷却後、80°Cにて2%食塩水で2回洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的とするアミド誘導体(1a) 68.3g (収率93%)を得た(工程6)。

【0096】

【化19】



【0097】得られたアミド誘導体(1a)の物性は次のとおりである。

【0098】無色透明液体

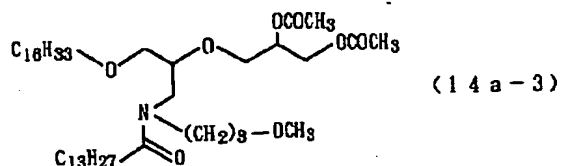
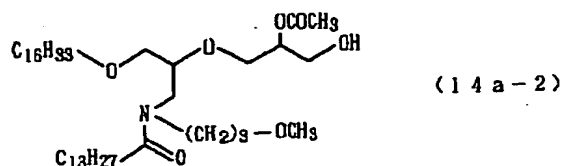
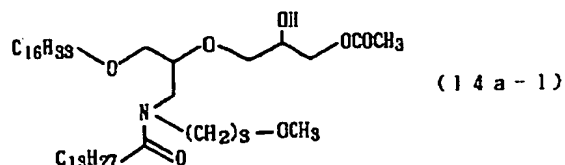
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3445, 2930, 2860, 1630, 1470, 1420, 1380, 1305, 1210, 1120, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.44 (m, 46H), 1.44~1.95 (m, 8H), 2.25~2.45 (m, 2H), 3.20~3.90 (m, 16H), 3.33 (s, 3H).

【0099】攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えた500ミリリットル4口フラスコに、上記(工程5)で得た化合物(3a) 31.0g (47.4mmol)、水11.9g (663.7mmol)、酢酸ナトリウム13.6g (165.9mmol)及び酢酸104.9g (1746.8mmol)を仕込み、窒素雰囲気下70°Cで19時間攪拌した。過剰の酢酸を減圧下加熱留去し、エステルアミド誘導体(14a-1)、(14a-2)及び(14a-3)を含む混合物を得た(工程7)。

【0100】

【化20】



【0101】次に、これらのエステルアミド誘導体を含む混合物をフラスコから取り出すことなく、これに48%水酸化ナトリウム水溶液59.3g(711.2mmol)、水18g及びブタノール200mlを加え、80℃で3時間攪拌した。ブタノールを減圧下に加熱留去し、残渣をトルエン250mlに希釈後、70℃にて水で2回洗浄した。トルエンを減圧下に加熱留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的とするアミド誘導体(1a)22.3g(収率70%)を得た(工程8)。

【0102】製造例2

攪拌装置、滴下ロート、窒素導入管及び蒸留装置を備えた10リットル5口フラスコに、3-メトキシプロピルアミン4680g(52.5mol)及びエタノール900gを仕込み、窒素雰囲気下で80℃に加熱攪拌しつつ、これにヘキサデシルグリシジルエーテル1045g(3.50mol)を3時間かけて滴下した。滴下終了後、更に80℃で1時間攪拌した後、エタノール及び過剰の3-メトキシプロピルアミンを減圧下に加熱留去し、アミノアルコール誘導体(4a)を主成分とする生成物を得た(工程1)。

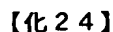
【0103】上記(工程1)で得た、10リットル5口フラスコ中の化合物(2a)を主成分とする生成物に、水酸化カリウム9.82g(0.175mol)を加え、窒素吹き込み下、減圧下(60~10Torr)80℃で生成してくる水を留去しながら3時間攪拌した。次に、同条件下で攪拌しながら、これにテトラデカン酸メチル882.3g(3.64mol)を3時間かけて滴下した。この際、生成してくるメタノールを留去した。滴下終了後、更に窒素吹き込み下、減圧下(60~10Torr)60~45℃で生成してくるメタノールを留去しながら10時間攪拌して反応を完結させ、アミド誘導体(2a)を主成分とする生成物を得た(工程2)。

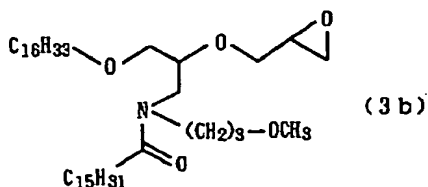
【0104】上記(工程2)で得た、10リットル5口フラスコ中の化合物(2a)を主成分とする生成物に、テトラブチルアンモニウムブロマイド33.9g(0.105mol)、エピクロロヒドリン712.5g(7.70mol)及びトルエン2100gを加え、窒素吹き込み下、減圧下(150~50Torr)45℃で攪拌しながら48%水酸化ナトリウム水溶液1750.0g(21.0mol)を2時間かけて滴下した。滴下終了後、更に同条件下で10時間攪拌して反応を完結させた。反応混合物を、70℃にて水で4回洗浄後、トルエン及び過剰のエピクロロヒドリンを減圧下に加熱留去し、アミド誘導体(3a)を主成分とする生成物を得た(工程5)。

【0105】上記(工程5)で得た、10リットル5口フラスコ中の化合物(3a)を主成分とする生成物に、水378.2g(21.0mol)、48%水酸化ナトリウム水溶液5.83g(0.070mol)及びテトラデカン酸32.0g(0.14mol)を加え窒素雰囲気下、100℃で2.5日間攪拌した。反応混合物を80℃にて2%食塩水で3回洗浄した後、減圧下に加熱脱水し、目的とする化合物(1a)を主成分とする生成物2261.5gを得た(工程6)。この生成物は、化合物(1a)を70%含有しており、他に下記式で示す中間体及び反応副生成物等が含有されていた。

【0106】

【化21】





【0114】得られたアミド誘導体(3b)の物性は次のとおりである。

【0115】白色固体

融点; 44~45°C

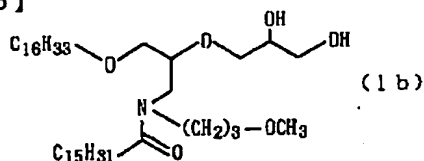
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 2930, 2860, 1650, 1470, 1425, 1380, 1210, 1120, 910, 845, 755, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 50H), 1.45~1.73 (m, 4H), 1.73~1.90 (m, 2H), 2.25~2.48 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~3.18 (m, 1H), 3.18~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0116】製造例1の工程6において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3b)を、更にテトラデカン酸の代わりにヘキサデカン酸を用いた以外は、製造例1の工程6と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1b)を得た(工程6)。

【0117】

【化25】



【0118】得られたアミド誘導体(1b)の物性は次のとおりである。

【0119】白色固体

融点; 33°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3445, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1420, 1380, 1305, 1210, 1120, 1080.

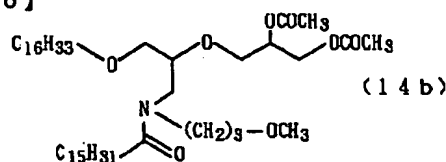
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 50H), 1.45~1.95 (m, 7H), 2.25~2.55 (m, 3H), 3.20~3.92 (m, 16H), 3.33 (s, 3H).

【0120】攪拌装置及び窒素導入管を備えた500ミリリットル4口フラスコに、上記(工程5)で得た化合物(3b) 34.1g (50.0mmol)、無水酢酸 25.5g (250.0mmol) 及びトリエチルアミン 25.3g (250.0mmol) を仕込み、窒素雰囲気下1

00°Cで10時間攪拌した。反応混合物を加熱下、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、エステルアミド誘導体(14b) 34.9g (収率89%)を得た(工程7)。

【0121】

【化26】



【0122】得られたエステルアミド誘導体(14b)の物性は次のとおりである。

【0123】褐色透明液体

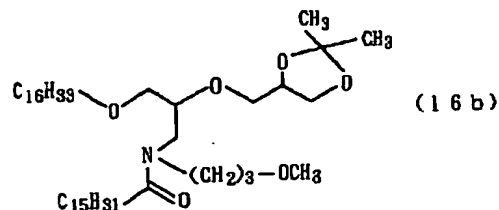
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.26~1.83 (m, 56H), 2.03~2.20 (m, 6H), 2.33 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.12~4.35 (m, 15H), 3.32 (s, 3H), 5.04~5.43 (m, 1H).

【0124】攪拌装置及び窒素導入管を備えた200ミリリットル4口フラスコに、上記(工程7)で得た化合物(14b) 33.9g (43.2mmol)、ナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液 0.42g (2.16mmol) 及びメタノール 200ml を仕込み、窒素雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を加熱下、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的とするアミド誘導体(1b) 16.0g (収率53%)を得た(工程8)。

【0125】攪拌装置及び窒素導入管を備えた3リットル4口フラスコに、上記(工程2)で得た化合物(2b) 45.2g (72.0mmol)、水素化ナトリウム 2.86g (119.2mmol) 及びトルエン 800ml を仕込み、窒素雰囲気下 55°Cで30分間攪拌した。次に、これに1, 2-イソプロピルジエトキシ-3-トリシロキシシロパン 34.8g (121.5mmol) を加え、100°Cで18時間攪拌した。反応混合物を、氷冷下、2-プロパノール 20ml を加えて未反応の水素化ナトリウムを不活性化した後、加熱下、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1, 3-ジオキサランアミド誘導体(16b) 51.0g (収率96%)を得た(工程11)。

【0126】

【化27】



【0127】得られた1, 3-ジオキサラン-アミド誘導体(16b)の物性は次のとおりである。

【0128】無色透明液体

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (br t, J=6.4 Hz, 6H), 1.20~1.90 (m, 62H), 2.36 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.30~4.25 (m, 19H)。

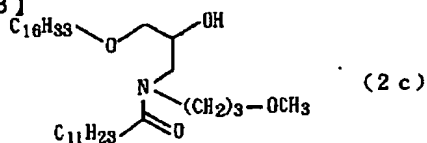
【0129】攪拌装置及び窒素導入管を備えた2リットル4口フラスコに、上記(工程11)で得た化合物(16b) 51.0g (68.9mmol)、トリル酸-水合物0.50g (2.63mmol)及びメタノール500mlを仕込み、窒素雰囲気下室温で12時間攪拌した。反応混合物を加熱下、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的とするアミド誘導体(1b) 41.0g (収率85%)を得た(工程10)。

【0130】製造例4

製造例1の工程2において、テトラデカン酸メチルの代わりにドデカン酸メチルを用いた以外は、製造例1の工程1及び工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2c)を得た(工程1及び2)。

【0131】

【化28】



【0132】得られたアミド誘導体(2c)の物性は次のとおりである。

【0133】無色透明液体

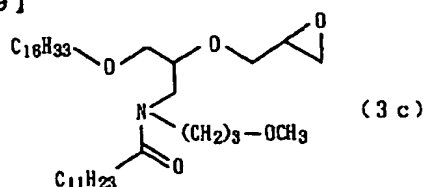
IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3435, 2930, 2855, 1620, 1470, 1220, 1110, 720。

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (br t, J=6.4 Hz, 6H), 1.20~1.90 (m, 49H), 2.36 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.25~3.52 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.88~3.95 (m, 1H)。

【0134】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに、上記(工程2)で得た化合物(2c)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3c)を得た(工程5)。

【0135】

【化29】



【0136】得られたアミド誘導体(3c)の物性は次のとおりである。

【0137】淡黄色液体

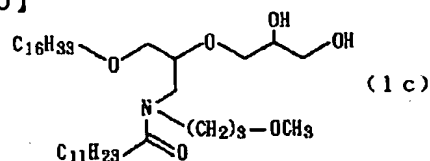
IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 2940, 2875, 1750, 1650, 1470, 1380, 1210, 1120, 910, 845。

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (br t, J=6.4 Hz, 6H), 1.15~1.45 (m, 42H), 1.45~1.75 (m, 4H), 1.75~1.90 (m, 2H), 2.25~2.50 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~3.18 (m, 1H), 3.18~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H)。

【0138】製造例1の工程7において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3c)を用いた以外は、製造例1の工程7及び8と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1c)を得た(工程7及び8)。

【0139】

【化30】



【0140】得られたアミド誘導体(1c)の物性は次のとおりである。

【0141】無色透明液体

IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3430, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1380, 1260, 1210, 1115, 1080, 795, 720。

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (br t, J=6.7 Hz, 6H), 1.15~1.45 (m, 42H), 1.45~1.97 (m, 8H), 2.25~2.45 (m, 2H), 3.15~3.92 (m, 16H), 3.33 (s, 3H)。

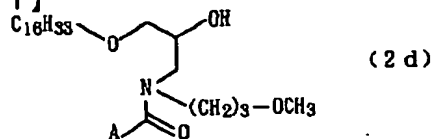
【0142】製造例5

製造例1の工程2において、テトラデカン酸メチルの代わりに花王(株)製ルナックP-70(テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸の重量比3:7:0:27の混合物)を加熱還流下、硫酸触媒の存在下にメタノールと反応させることにより製造したルナックP

—70のメチルエステルを用いた以外は、製造例1の工程1及び工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2d)を得た(工程1及び2)。

【0143】

【化31】



(A = C₁₃H₂₇、C₁₅H₃₁、C₁₇H₃₅の混合物)

【0144】得られたアミド誘導体(2d)の物性は次のとおりである。

【0145】白色固体

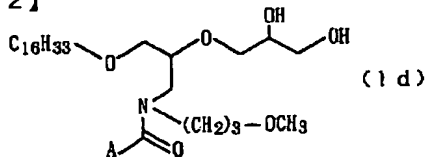
融点; 50°C

IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3430, 2930, 2860, 1620, 1470, 1205, 1110, 950, 720.

【0146】製造例3の工程11において、化合物(2b)の代わりに上記(工程2)で得た化合物(2d)を用いて反応を行い、得られた1, 3-ジオキソラン-アミド誘導体(16d)を精製することなく次の工程10の反応を行った以外は、製造例3の工程11及び10と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1d)を得た(工程11及び10)。

【0147】

【化32】



(A = C₁₃H₂₇、C₁₅H₃₁、C₁₇H₃₅の混合物)

【0148】得られたアミド誘導体(1d)の物性は次のとおりである。

【0149】白色固体

融点; 32°C

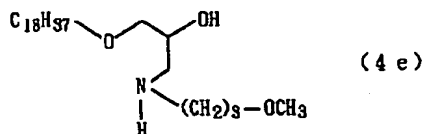
IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3445, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1380, 1210, 1120, 1080, 720.

【0150】製造例6

製造例1の工程1において、ヘキサデシルグリシジルエーテルの代わりにオクタデシルグリシジルエーテルを用いた以外は、製造例1の工程1と同様に反応を行い、アミノアルコール誘導体(4e)を得た(工程1)。

【0151】

【化33】



【0152】得られたアミノアルコール誘導体(4e)の物性は次のとおりである。

【0153】白色固体

融点; 57~58°C

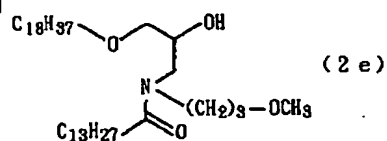
IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3340, 2930, 2855, 1470, 1120, 960, 900, 840, 720.

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25~1.45 (m, 30H), 1.45~1.85 (m, 6H), 2.55~2.75 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.35~3.50 (m, 6H), 3.77~3.89 (m, 1H).

【0154】製造例1の工程2において、化合物(4a)の代わりに上記(工程1)で得た化合物(4e)を用いた以外は、製造例1の工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2e)を得た(工程2)。

【0155】

【化34】



【0156】得られたアミド誘導体(2e)の物性は次のとおりである。

【0157】白色固体

融点; 49°C

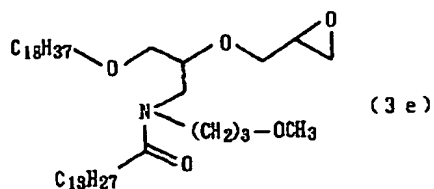
IR (ν_{neat}, cm⁻¹); 3440, 2930, 2860, 1650, 1625, 1470, 1225, 1210, 1110, 950, 720.

¹H-NMR (CDCl₃, δ); 0.88 (br t, J = 6.3 Hz, 6H), 1.15~1.95 (m, 57H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.30~3.55 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.85~3.95 (m, 1H).

【0158】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに上記(工程2)で得た化合物(2e)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3e)を得た(工程5)。

【0159】

【化35】



【0160】得られたアミド誘導体(3e)の物性は次のとおりである。

【0161】無色透明液体

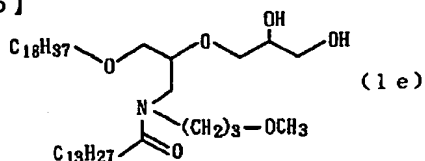
IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 2930, 2860, 1650, 1425, 1380, 1260, 1210, 1120, 910, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.0\text{ Hz}$, 6H), 1.10~1.45 (m, 50H), 1.45~1.90 (m, 6H), 2.25~2.50 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.01~3.20 (m, 1H), 3.20~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0162】製造例1の工程7において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3e)を用いた以外は、製造例1の工程7及び8と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1e)を得た(工程7及び8)。

【0163】

【化36】



【0164】得られたアミド誘導体(1e)の物性は次のとおりである。

【0165】白色固体

融点 ; 23°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 3425, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1380, 1220, 1210, 1120, 720.

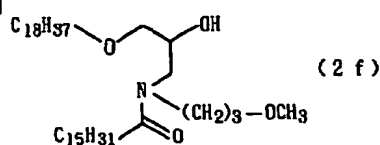
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.17~1.45 (m, 49H), 1.45~1.92 (m, 8H), 2.22~2.45 (m, 2H), 3.20~3.90 (m, 17H), 3.33 (s, 3H).

【0166】製造例7

製造例1の工程2において、化合物(4a)の代わりに製造例6の工程1で得た化合物(4e)を、更にテトラデカン酸メチルの代わりにヘキサデカン酸メチルを用いた以外は、製造例1の工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2f)を得た(工程1及び2)。

【0167】

【化37】



【0168】得られたアミド誘導体(2f)の物性は次のとおりである。

【0169】白色固体

融点 ; $54\sim55^\circ\text{C}$

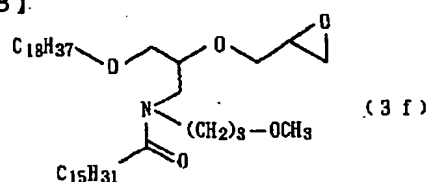
IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 3430, 2930, 2855, 1620, 1470, 1220, 1205, 1110, 950, 885, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.25~1.95 (m, 61H), 2.36 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.29~3.52 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.88~3.95 (m, 1H).

【0170】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに化合物(2f)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3f)を得た(工程5)。

【0171】

【化38】



【0172】得られたアミド誘導体(3f)の物性は次のとおりである。

【0173】白色固体

融点 ; $45\sim47^\circ\text{C}$

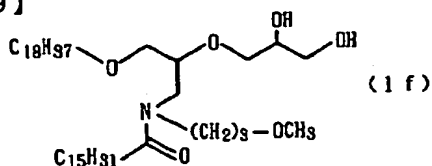
IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 2930, 2860, 1650, 1470, 1425, 1380, 1210, 1120, 910, 845, 755, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 54H), 1.45~1.73 (m, 4H), 1.73~1.90 (m, 2H), 2.25~2.48 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~3.18 (m, 1H), 3.18~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0174】製造例1の工程7において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3f)を用いた以外は、製造例1の工程7及び8と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1f)を得た(工程7及び8)。

【0175】

【化39】



【0176】得られたアミド誘導体(1f)の物性は次のとおりである。

【0177】白色固体

融点; 35°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3445, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1420, 1380, 1305, 1210, 1120, 1080.

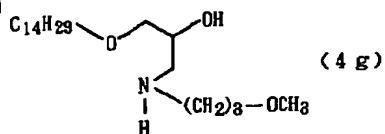
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 54H), 1.45~1.95 (m, 7H), 2.25~2.55 (m, 3H), 3.20~3.95 (m, 16H), 3.33 (s, 3H).

【0178】製造例8

製造例1の工程1において、ヘキサデシルグリシジルエーテルの代わりにテトラデシルグリシジルエーテルを用いた以外は、製造例1の工程1と同様に反応を行い、アミノアルコール誘導体(4g)を得た(工程1)。

【0179】

【化40】



【0180】得られたアミノアルコール誘導体(4g)の物性は次のとおりである。

【0181】白色固体

融点; 47°C

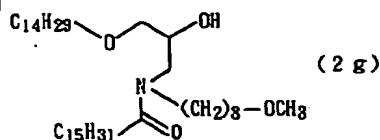
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3340, 2930, 2855, 1470, 1310, 1120, 1065, 995, 900, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.25~1.45 (m, 26H), 1.45~1.85 (m, 6H), 2.57~2.75 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.38~3.48 (m, 6H), 3.75~3.88 (m, 1H).

【0182】製造例1の工程2において、化合物(4a)の代わりに上記(工程1)で得た化合物(4g)を、更にテトラデカン酸メチルの代わりにヘキサデカン酸メチルを用いた以外は、製造例1の工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2g)を得た(工程2)。

【0183】

【化41】



【0184】得られたアミド誘導体(2g)の物性は次のとおりである。

【0185】白色固体

融点; 47°C

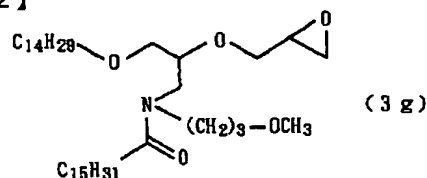
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3440, 2930, 2855, 1620, 1470, 1205, 1110, 950, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.26~1.89 (m, 52H), 2.36 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.29~3.52 (m, 11H), 3.33 (s, 3H), 3.88~3.95 (m, 1H).

【0186】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに、上記(工程2)で得た化合物(2g)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3g)を得た(工程5)。

【0187】

【化42】



【0188】得られたアミド誘導体(3g)の物性は次のとおりである。

【0189】無色透明液体

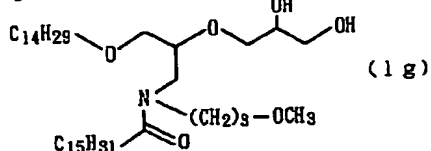
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 2930, 2860, 1650, 1470, 1425, 1380, 1210, 1120, 910, 845, 755, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 46H), 1.45~1.73 (m, 4H), 1.73~1.90 (m, 2H), 2.25~2.50 (m, 2H), 2.50~2.68 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~3.18 (m, 1H), 3.18~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0190】製造例1の工程7において、化合物(3a)の代わりに、上記(工程5)で得た化合物(3g)を用いた以外は、製造例1の工程7及び8と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1g)を得た(工程7及び8)。

【0191】

【化43】



【0192】得られたアミド誘導体(1g)の物性は次のとおりである。

【0193】白色固体

融点; 27°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3445, 2930, 2860, 1650, 1630, 1470, 1420, 1380, 1305, 1210, 1120, 1080, 720.

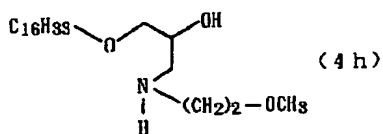
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.45 (m, 45H), 1.45~1.93 (m, 7H), 2.20~2.60 (m, 3H), 3.20~3.90 (m, 17H), 3.33 (s, 3H).

【0194】製造例9

製造例1の工程1において、3-メトキシプロピルアミンの代わりに2-メトキシエチルアミンを用いた以外は、製造例1の工程1と同様に反応を行い、アミノアルコール誘導体(4h)を得た(工程1)。

【0195】

【化44】



【0196】得られたアミノアルコール誘導体(4h)の物性は次のとおりである。

【0197】白色固体

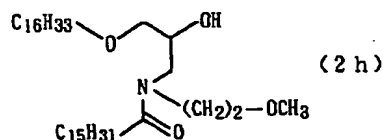
融点; 54~55°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3430, 2920, 2855, 1470, 1120, 1065, 900, 720.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 3H), 1.25~1.70 (m, 30H), 2.57~2.76 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.38~3.48 (m, 6H), 3.77~3.89 (m, 1H).

【0198】製造例1の工程2において、化合物(4a)の代わりに上記(工程1)で得た化合物(4h)を、更にテトラデカン酸メチルの代わりにヘキサデカン酸メチルを用いた以外は、製造例1の工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2h)を得た(工程2)。

【0199】

【化45】



【0200】得られたアミド誘導体(2h)の物性は次のとおりである。

【0201】白色固体

融点; 51~52°C

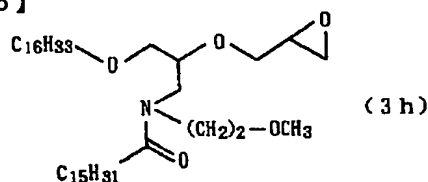
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3420, 2920, 2855, 1620, 1470, 1110, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.87 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.70 (m, 55H), 2.25~2.50 (m, 2H), 3.20~4.00 (m, 11H), 3.34 (s, 3H).

【0202】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに上記(工程2)で得た化合物(2h)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3h)を得た(工程5)。

【0203】

【化46】



【0204】得られたアミド誘導体(3h)の物性は次のとおりである。

【0205】無色透明液体

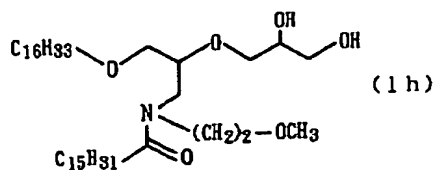
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 2930, 2855, 1650, 1470, 1420, 1380, 1310, 1250, 1190, 1120, 910, 850, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.13~1.45 (m, 50H), 1.45~1.70 (m, 4H), 2.30~2.50 (m, 2H), 2.50~2.70 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 1H), 3.20~4.00 (m, 13H), 3.32 (s, 3H).

【0206】製造例1の工程6において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3h)を用いた以外は、製造例1の工程6と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1h)を得た(工程6)。

【0207】

【化47】



【0208】得られたアミド誘導体(1h)の物性は次のとおりである。

【0209】白色固体

融点; 31~32°C

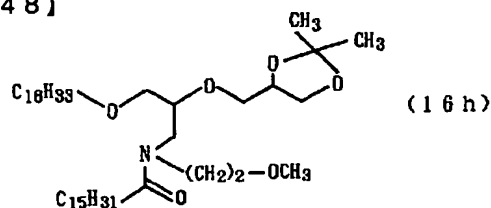
IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3450, 2930, 2860, 1630, 1470, 1380, 1300, 1190, 1160, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.75 (m, 54H), 2.20~2.45 (m, 3H), 3.20~3.90 (m, 17H), 3.33 (s, 3H).

【0210】製造例3の工程11において、化合物(2b)の代わりに上記(工程2)で得た化合物(2h)を用いた以外は、製造例3の工程11と同様に反応を行い、1,3-ジオキサラン-アミド誘導体(16h)を得た(工程11)。

【0211】

【化48】



【0212】得られた1,3-ジオキサラン-アミド誘導体(16h)の物性は次のとおりである。

【0213】無色透明液体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.70 (m, 54H), 1.34 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.36 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.25~4.30 (m, 19H).

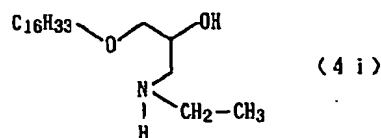
【0214】製造例3の工程10において、化合物(16b)の代わりに上記(工程11)で得た化合物(16h)を用いた以外は、製造例3の工程11と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1h)を得た(工程10)。

【0215】製造例10

製造例1の工程1において、3-メトキシプロピルアミンの代わりにエチルアミンを用いた以外は、製造例1の工程1と同様に反応を行い、アミノアルコール誘導体(4i)を得た(工程1)。

【0216】

【化49】



【0217】得られたアミノアルコール誘導体(4i)の物性は次のとおりである。

【0218】白色固体

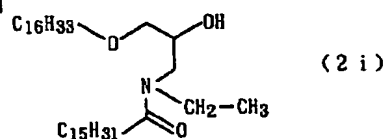
融点; 60~61°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3400, 2930, 2855, 1470, 1310, 1110, 955, 720.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.11 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.15~1.70 (m, 30H), 2.55~2.80 (m, 4H), 3.35~3.53 (m, 4H), 3.79~3.93 (m, 1H).

【0219】製造例1の工程2において、化合物(4a)の代わりに上記(工程1)で得た化合物(4i)を、更にテトラデカン酸メチルの代わりにヘキサデカン酸メチルを用いた以外は、製造例1の工程2と同様に反応を行い、アミド誘導体(2i)を得た(工程2)。

【0220】

【化50】



【0221】得られたアミド誘導体(2i)の物性は次のとおりである。

【0222】白色固体

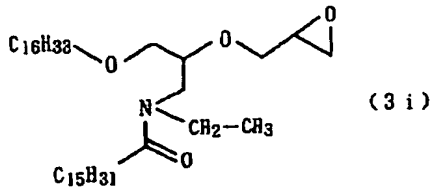
融点; 56°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}); 3410, 2930, 2860, 1625, 1470, 1380, 1305, 1245, 1210, 1110, 950, 855, 720.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ); 0.88 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.15~1.75 (m, 57H), 2.34 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.30~3.55 (m, 9H), 3.85~4.00 (m, 1H).

【0223】製造例1の工程5において、化合物(2a)の代わりに上記(工程2)で得た化合物(2i)を用いた以外は、製造例1の工程5と同様に反応を行い、アミド誘導体(3i)を得た(工程5)。

【0224】

【化51】



【0225】得られたアミド誘導体(3i)の物性は次のとおりである。

【0226】無色透明液体

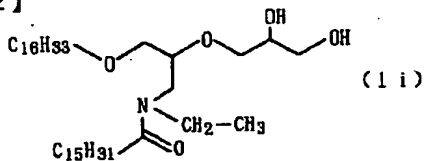
IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 2930, 2855, 1650, 1470, 1425, 1380, 1210, 1120, 905, 840, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.10~1.75 (m, 57H), 2.25~2.50 (m, 2H), 2.50~2.70 (m, 1H), 2.70~2.85 (m, 1H), 3.00~4.00 (m, 12H).

【0227】製造例1の工程6において、化合物(3a)の代わりに上記(工程5)で得た化合物(3i)を用いた以外は、製造例1の工程6と同様に反応を行い、目的とするアミド誘導体(1i)を得た(工程6)。

【0228】

【化52】



【0229】得られたアミド誘導体(1i)の物性は次のとおりである。

【0230】白色固体

融点 ; 35~36°C

IR (ν_{neat} , cm^{-1}) ; 3445, 2930, 2860, 1630, 1470, 1420, 1380, 1305, 1210, 1120, 720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) ; 0.88 (br t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.13~1.75 (m, 57H), 2.31 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 3.20~3.90 (m, 16H).

【0231】実施例1

表1に示す組成の化粧料を常法により製造し、保湿剤として用いるアミド化合物の皮膚浸透性及び肌荒れ改善効果を評価した。結果を表1に示す。

【0232】(評価方法)

(1) 皮膚浸透性 : 化粧料の一定量を洗浄したユカタンマイクロプタの皮膚表面に塗布し、恒温室(温度 : 37°C、湿度 : 飽和)に放置する。一定時間経過後、皮膚表面に残存する未浸透成分を除去した後、浸透成分を抽出回収し、HPLCにてアミド化合物の経皮吸収量を測定した。経皮吸収量は単位面積当たりの値($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)で表わした。

【0233】(2) 肌荒れ改善効果 : 冬期に頬部に肌荒れを起こしている20~50才の女性10名を被験者とし、左右の頬に異なる皮膚外用剤を2週間塗布する。2週間の塗布が終了した翌日に肌荒れを肉眼で観測し、下記基準により判定した。スコアは平均値で示した。

【0234】

0 : 肌荒れを認めない

1 : かすかな肌荒れを認める

2 : 肌荒れを認める

3 : ややひどい肌荒れを認める

4 : ひどい肌荒れを認める

【0235】

【表1】

成 分 (重量%)		本 発 明 品										比較品
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1
a	ポリオキシエチレンオクタデシルエーテル(20EO)	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—
b	ポリオキシエチレンヘキシルデシルエーテル(20EO)	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—	—
c	トリイソステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50EO)	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—	—
d	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50EO)	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—	—
e	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(20EO)	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2	—
f	ソルビタンモノステアレート	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
g	アミド誘導体(1a)融点25°C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
h	スクワラン ($\delta=15.7$)	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—	7
i	イソノナン酸イソトリデシル ($\delta=16.56$)	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	—
j	モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル ($\delta=18.48$)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	—
h	コハク酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
l	88%グリセリン	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
m	1,3-ブチレングリコール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
n	水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
o	キサンタンガム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
アミド化合物の18時間後の角層・表皮への浸透量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		15.2	14.1	13.5	16.4	15.5	12.9	13.6	12.4	14.7	13.1	3.9
肌荒れ改善効果		0.4 ±0.2	0.8 ±0.3	0.7 ±0.2	0.4 ±0.2	0.4 ±0.3	0.7 ±0.3	0.8 ±0.1	0.9 ±0.4	0.6 ±0.2	0.7 ±0.3	3.0 ±0.5

【0236】表1の結果から明らかなように、本発明の

化粧料はいずれも、アミド誘導体の皮膚浸透量が高く、

肌荒れ改善効果に優れたものであった。また、皮膚刺激性が低く、使用感も良好であった。

【0237】実施例2

表2に示す組成の化粧料を常法により製造し、実施例1

と同様にして皮膚浸透性及び肌荒れ改善効果を評価した。結果を表2に示す。

【0238】

【表2】

成 分 (重量%)		本 発 明 品										比較品
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	2
a	ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル(20EO)	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
b	ポリオキシエチレンヘキシルデシルエーテル(20EO)	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-
c	トリイソステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50EO)	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-
d	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(50EO)	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-
e	ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(20EO)	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-
f	ソルビタンモノステアレート	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
g	アミド誘導体(1f)融点35℃	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
h	スクワラン ($\delta=15.7$)	-	-	2	-	1	-	-	1	-	-	7
i	イソノナン酸イソトリデシル ($\delta=18.56$)	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	-
j	モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル ($\delta=18.43$)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-
k	コハク酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
l	86%グリセリン	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
m	1,3-ブチレングリコール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
n	水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
o	キサンタンガム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
アミド化合物の18時間後の角層・表皮への浸透量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		19.5	17.9	15.8	22.4	15.5	18.1	15.4	16.3	18.5	14.6	3.4
肌荒れ改善効果		0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.3	3.4 ± 0.6

【0239】表2の結果から明らかなように、本発明の化粧料はいずれも、アミド誘導体の皮膚浸透量が高く、肌荒れ改善効果に優れたものであった。また、皮膚刺激性が低く、使用感も良好であった。

【0240】実施例3

表3に示す組成の化粧料を常法により製造し、実施例1と同様にして肌荒れ改善効果を評価した。結果を表3に示す。

【0241】

【表3】

成 分 (重量%)	本 発 明 品	
	21	22
ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル(20EO)	2	2
ソルビトール	5	-
ジグリセリン	-	5
イソノナン酸イソトリデシル ($\delta=18.56$)	1	1
モノイソステアリン酸モノミリスチン酸ジグリセリル ($\delta=18.43$)	1	1
コハク酸	0.5	0.5
水	バランス	バランス
キサンタンガム	0.5	0.5
肌荒れ改善効果	1.1 \pm 0.3	1.3 \pm 0.4

【0242】表3の結果から明らかなように、本発明の化粧料はいずれも、肌荒れ改善効果に優れたものであ

った。また、皮膚刺激性が低く、使用感も良好であった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

// C 0 7 D 303/20

317/14

識別記号

F I

C 0 7 D 303/20

317/14